

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ходус Елены Андреевны на тему: «Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии метотрексатом при ревматоидном артрите», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология

Распространенность ревматоидного артрита (РА) в мировой популяции составляет около 1%, а в России оценивается как 0,61-1% от общей численности населения. Социальное бремя РА определяется его широкой распространенности быстрым развитием полиартикулярной деструкции с ранней потерей трудоспособности и инвалидизацией пациентов трудоспособного возраста. Несмотря на значительные успехи медицинской и фармацевтической науки в разработке эффективной противовоспалительной терапии РА, достижение цели терапии, а именно стойкой длительной ремиссии остается одной из важных не до конца решенных проблем современной ревматологии. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) препаратом первой линии для лечения РА признан метотрексат, ввиду его доказанного влияния на качество жизни, замедление деструкции суставов, уменьшение общей смертности больных РА и сохранение их трудоспособности. К сожалению, инициация лечения РА метотрексатом проводится без учета индивидуальных особенностей пациентов. Отсутствие персонализированного подхода к выбору терапии может обуславливать, в части случаев, недостаточную эффективность, плохую переносимость лечения, а также развития широкого спектра нежелательных явлений. В то же время установлено, что терапевтический ответ на лекарственные средства генетически обусловлен, а знание молекулярно-биологических особенностей индивидуума может иметь прогностическое значение. Таким образом, тема диссертационной работы Ходус Е.А., посвященная поиску генетических предикторов терапевтической эффективности и токсичности метотрексата у больных РА является несомненно актуальной.

Не вызывает сомнений и научная новизна работы, заключающаяся в выявлении взаимосвязи аллельных полиморфизмов генов фолатного цикла (RFC-1, GGH, MDR1, MTHFR, TS) с терапевтическим ответом на метотрексат у больных РА. Впервые на основе анализа 5 вышеуказанных генов, в части случаев выявлены мутации в двух точках одного и того же гена или генотипические комбинации полиморфных вариантов разных генов.

Выполненная работа имеет традиционную структуру и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературных источников.

В главе введения подробно раскрыта актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, представлена и аргументирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Литературный обзор представлен достаточным количеством проанализированных источников: 28 отечественных и 118 зарубежных, в чем прослеживается серьезная предварительная подготовка диссертанта.

Объем выборки – 85 человек с впервые диагностированным РА – достаточен для получения статистически значимых различий. Использованные методы статистической обработки адекватны характеру полученных первичных данных. Сложность исследования определялась необходимостью, согласно действующим клиническим рекомендациям, регулярного наблюдения за пациентами на этапе инициации терапии метотрексатом с оценкой общеклинических и биохимических лабораторных параметров безопасности, динамики активности заболевания с применением индекса DAS28. Выполнен большой объем молекулярно-генетического типирования больных РА с применением методики полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Проведенный отбор пациентов усложнялся длительностью амбулаторного наблюдения, контролем ряда клинических и биохимических лабораторных показателей. Однако именно эти особенности работы делают ее результаты достаточно релевантными по отношению к большинству больных РА, наблюдающихся практикующими врачами системы здравоохранения России.

Выводы полученные в ходе исследования строго соответствуют поставленным задачам, основным положениям, выдвинутым на защиту и основаны на адекватном статистическом анализе.

Практические рекомендации по персонализированному подходу к базисной терапии метотрексатом у больных РА доступны для внедрения в реальную клиническую деятельность врачей ревматологов.

Необходимо отметить, что основные положения и результаты работы Ходус Е.А. не только изложены в виде публикаций в журналах, рекомендованных ВАК, но и публично обсуждались на II Всероссийской школе-конференции молодых учёных «Современные проблемы микробиологии, иммунологии и биотехнологии» в рамках Пермского научного форума (Пермь, 2015 г.), XIV Конференции иммунологов Урала с международным участием (Челябинск, 2017 г.).

Оценивая работу диссертанта в целом, следует отметить, что тема раскрыта полностью, результаты проведенного исследования проанализированы, выводы строго соответствуют поставленным задачам и статистически подтверждены. Работа не вызывает

принципиальных замечаний и полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями). На основании изложенного выше, Ходус Елена Андреевна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

14.01.2020

заведующий кафедрой госпитальной
терапии и скорой медицинской помощи
ФГБОУ ВО «Уральский
государственный медицинский
университет» Минздрава России, доктор
медицинских наук,
доцент



Попов Артем Анатольевич

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015, необходимых для работы Диссертационного Совета Д 001.018.01



620028, Россия, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Телефон: (343) 214-86-71, факс: (343) 371 64 00, e-mail: usma@usma.ru

Подпись, должность, ученую степень, ученое звание Попова Артема Анатольевича заверяю

Начальник Управления
кадровой политики и правового обеспечения
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



Чупракова С.В.